

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **10316560 A**

(43) Date of publication of application: **02 . 12 . 98**

(51) Int. Cl

A61K 9/70

(21) Application number: **09130654**

(71) Applicant: **TOKO YAKUHIN KOGYO KK**

(22) Date of filing: **21 . 05 . 97**

(72) Inventor: **WATANABE KENJI
IWAI MASAAKI
HAYASHIDA SHIGERU**

(54) PLASTER

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a plaster for transcutaneous absorption, increasing its tacky adhesive force with time and having high effectiveness, safety and utility without using water and a crosslinking agent indispensable in conventional poultices.

SOLUTION: This plaster is produced by adding one or

more kinds of agents selected from non-steroidal antiinflammatory analgesics, water-soluble or fat-soluble vitamins, crude drugs, etc., to a tacky adhesive composition containing one or more polyhydric alcohols represented by glycerol and one or more thickeners represented by a copolymer of N-vinylacetamide and acrylic acid or an acrylic acid salt and a carboxyvinyl polymer as essential components.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

(19)日本国特許庁 (J P)

(12)公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平 10-316560

(43)公開日 平成10年(1998)12月2日

(51)Int.CI.
A61K 9/70

識別記号
341

序内整理番号

F I

A61K 9/70

技術表示箇所

341

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 7 頁)

(21)出願番号 特願平9-130654

(22)出願日 平成9年(1997)5月21日

(71)出願人 391031247

東光薬品工業株式会社

東京都足立区新田3丁目8番19号

(72)発明者 渡辺 健司

栃木県小山市大字乙女428-59

(72)発明者 岩井 昌明

埼玉県富士見市西みずほ台1-4-4-1
03

(72)発明者 林田 滋

東京都多摩市落合4-2-3-508

(74)代理人 弁理士 稲木 次之 (外1名)

(54)【発明の名称】貼付剤

(57)【要約】

【課題】 従来のバップ剤に必要であった水及び架橋剤を用いず、経時に粘着力が増強すると共に有効性、安全性、有用性の高い経皮吸収型貼付剤。

【解決手段】 グリセリンに代表される多価アルコールの1種あるいは2種以上と、N-ビニルアセトアミドとアクリル酸又はアクリル酸塩との共重合体とカルボキシビニルポリマーに代表される増粘剤の1種あるいは2種以上を必須成分とする粘着性組成物に非ステロド系消炎鎮痛剤、水溶性あるいは脂溶性ビタミン類、生薬類等の1種あるいは2種以上を含有する貼付剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 グリセリンに代表される多価アルコールの1種あるいは2種以上と、N-ビニルアセトアミドとアクリル酸又はアクリル酸塩との共重合体とカルボキシビニルポリマーに代表される増粘剤の1種あるいは2種以上を必須成分とする粘着性組成物に非ステロド系消炎鎮痛剤、水溶性あるいは脂溶性ビタミン類、生薬類等の1種あるいは2種以上を含有させた貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は水を含まず、かつ皮膚刺激が少なく生体膜に付着し、従来からあるパップ剤あるいはテープ剤に含有される薬物の範囲に捕らわれる事無く、非ステロイド系消炎鎮痛剤、水溶性あるいは脂溶性のビタミン、生薬類等を含有させることが可能である。このため、医療用、医薬部外品、化粧品等に使用でき、極めて有効性、安全性、有用性の高い貼付剤である。

【0002】

【従来の技術】 従来からある貼付剤は、基剤中に架橋剤並びに水が含有されることより、

1) 経時等により基剤から水分が揮散するため、塗膏が厚く成り易く、使用感が悪い。2) 水の含有により、製剤内での薬物の移動並びに放出性等が悪く、薬剤の利用率が低い。3) 親水性の薬物に関しては製剤化が容易であるが、親油性あるいは極性の低い薬物に関しては製剤化が難しい。4) 加水分解を生じ易い医薬品等においては、製剤内での分解が問題となり、安定性が悪い。5) 架橋の制御が難しいため、製剤間及び経時等による粘着力の変動が認められる。等の問題点が指摘されていた。

一方、ブロスター剤等については、

1) 貼付時に貯留される汗等により、カブレ、ムレ、カユミ等の皮膚刺激が生じ易い。2) パップ剤とは逆に、親油性薬物の製剤は容易であるが、他の親水性薬物の配合は困難である。3) 有機溶媒を使用するため、残存溶媒による皮膚刺激が問題となる。また、乾燥工程があるため、熱に不安定な薬物の使用が難しい。等の問題点があった。これらの問題点を解決し、低極性から高極性に至る極めて広い範囲の薬物及び生薬類等の配合が可能であり、より安全で有効性、有用性の高い貼付剤については、未だ現れていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、従来の貼付剤の問題点を改善すべくなされたものであり、皮膚に対する高い有効性、安全性、有用性を有する貼付剤を目的とし、試験検討した。その結果、従来、パップ剤等に必須であった水及び架橋剤を使用せず成形することが可能であり、さらに、低極性から高極性に至る極めて広い範囲の薬物及び生薬類を配合でき、良好に生体膜に付着する粘着性組成物からなる貼付剤を見いだし、本発明を完成するに至った。

【0004】

【課題を解決するための手段】 すなわち、本発明の貼付剤法は、特に限定されるものではないが、多価アルコール並びにN-ビニルアセトアミドとアクリル酸又はアクリル酸塩との共重合体と水溶性高分子を必須成分として構成される新規な粘着性組成物に、低極性から高極性に至る極めて広い範囲の薬物及び生薬類の1種あるいは2種以上を含有してなる貼付剤である。尚、その他必要に応じて増粘剤、結合剤、潤滑剤、可溶化剤、界面活性剤、安定化剤、着色剤、防腐剤等を加えることもできる。

【0005】 (製法) 即ち、規定量のグリセリンに流動バラフィン (KAYDOL、島貿易(株)) を加え混合する。これにクロタミトンあるいはN-メチル-2-ピロリドン等の可溶化剤に各種薬剤あるいは生薬類を溶解させた液を加え、必要ならばポリソルベート80の様な界面活性剤添加し均一に混合する。その後、カルボキシビニルポリマー (PW110、日本純薬製) を配合し、更に、N-ビニルアセトアミド・アクリル酸ナトリウム共重合

20 体 (10%アクリル酸ナトリウム、昭和電工(株)製「GE-167」) を加え全体を均一に混合し、半透明な粘着性組成物を調製した。

【0006】 次に、この粘着性組成物を、紙、布、不織布、合成樹脂等の適当な支持体上に粘着性組成物を塗布又は展延し、更に剥離可能な剥離紙、プラスチックフィルム及びシート等を支持面上に貼り合わせ、貼付剤を調製した。

【0007】 本発明において用いられる非ステロド系消炎鎮痛剤としては、インドメタシン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、フェルビナク、ジクロフェナク、アスピリン等に代表される薬物を、基剤全量の0.1~2.0重量%の範囲で選択して配合することができる。

【0008】 本発明において用いる生薬類としては、オウバク末、トウガラシエキス、グリチルレチン酸、ヒアルロンエキス、カンゾウエキス、ソウハクヒエキス、コメヌカエキス等に代表される生薬類の1種あるいは2種以上が用いられ、その配合量としては0.01~3.0重量%の範囲で選択すれば良い。また、d1-カンフル、トーメントール、サリチル酸メチル等に代表されるテルペン系化合物、揮発油類等の1種あるいは2種以上の0.5~10.0重量%を配合できる。

【0009】 本貼付剤に配合される可溶化剤としては、クロタミトン、N-メチル-2-ピロリドンあるいは水等の1種あるいは2種以上の0.1~10.0重量%が配合できる。

【0010】 本発明において用いる多価アルコールとしては、グリセリン、ソルビトール、ジグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、1·3-アブチレン

リコール、イソブチレングリコール等が挙げることができ、多価アルコールの1種あるいは2種以上が使用できる。その配合量としては、粘着性組成物中80～95重量%の範囲で選定すれば良い。

【0011】また、本発明中で使用されるN-ビニルアセトアミドとアクリル酸又はアクリル酸塩の共重合体は、モノマー重合比として99:1～1:99であり、アクリル塩としてはリチウム、カリウム、ナトリウム等のアルカリ金属塩が用いられ、できうればナトリウムが好ましい。また、配合量としては、粘着性ゲル基剤中1～10重量%の範囲で選定すれば良い。

【0012】本発明において、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース、ゼラチン、デキストリン、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロース、アルギン酸（塩）等の増粘剤の1種あるいは2種以上が用いられ、その配合量としては、粘着性組成物中1～10重量%の範囲で選定すれば良い。

【0013】本発明において、軽質流動パラフィン、白色ワセリン、ポリブテン、スクワラン等の油性成分およびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル等の界面活性剤の0.1～5重量%を配合できる。

【0014】本発明において、さらに必要に応じ、テルペン系化合物、動植物から得られる精油・香料等及びp-ハイドロキシ安息香酸エステル等の防腐剤も配合することができる。

【0015】本発明におけるpH調整剤としては、リン酸、酢酸、プロピオン酸、オレイン酸、ミリスチン酸、バルミチン酸等の無機、有機酸の1種類あるいは2種以上を、さらに、ジメチルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、ジイソプロバノールアミン等の有機塩基性物質の1種あるいは2種以上を配合することができる。

【0016】本発明の貼付剤中には、有効成分の安定性を向上させる目的で、亜硫酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン等の安定化剤等も配合できる。

【0017】本発明の貼付剤は、紙、布、不織布、合成樹脂等の適当な支持体上に粘着性組成物を塗布又は展延し、更に剥離可能な剥離紙、プラスチックフィルム及びシート等を膏体面上に貼合わせることができる。

【0018】

【作用】本発明の貼付剤は、以下の優れた特徴並びに作用がある。

1) 従来の貼付剤等に比べ粘着力に優れ、皮膚発汗などによる粘着力の低下がない。

2) 架橋剤を使用せず、また、水分の保持・離脱等がないため、従来のバップ剤等に比較し薄く塗布することができる。このため、常に品質の安定した製剤を得ることができる。

3) 生体側からの水分を吸収し温感を与えることができる、ブロスター剤等に見られるカブレ、ムレ、カユミ等の皮膚刺激を生じ難く、安全性・有用性に優れた剤型で人体に使用できる。

4) 経皮吸収性薬物、生薬、香料等を含有する医薬品、医薬部外品、化粧品等の貼付剤として、広く利用できる。

【0019】

【発明の実施の形態】

【実施例1～18】以下に本発明の実施例を次表あげて具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。即ち、表1～4に示した処方で基剤及び薬剤を秤量し、前述第5欄に開示した製法に従い粘着性組成物を調製した。

【0020】

【表1】

組成物	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4
N-ビニルアセトアミド・アクリル酸ナトリウム共重合体	2.0	5.0	5.0	5.0
カルボキシビニルリマー	2.0	2.0	3.0	3.0
流動パラフィン	1.0	2.0	2.0	2.0
ワセリン	95.0	91.0	80.0	80.0
イソブチレングリコール	—	—	10.0	—
カルメロースナトリウム	—	—	—	10.0

【0021】

【表2】

組成物	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8
N-ヒドロキシビニルアセトアミド・アクリル酸 ナトリウム共重合体	5.0	5.0	5.0	5.0
カルボキシビニルアクリルマー	2.0	2.0	2.0	2.0
流動パラフィン	2.0	2.0	2.0	2.0
濃グリセリン	89.0	89.67	89.7	89.7
イントロメタシン	0.5	0.3	—	—
ケトプロフェン	—	—	0.3	—
フルビンプロフェン	—	—	—	0.3
トウガラシエキス	—	0.03	—	—
クロタミン	1.0	1.0	1.0	2.0
L-メントール	0.5	—	—	—
N-メチル-2-ヒドロリトイン	—	—	1.0	—

【 0 0 2 2 】

【表 3】

組成物	実施例 9	実施例 10	実施例 11	実施例 12
N-ヒドロキシビニルアセトアミド・アクリル酸 ナトリウム共重合体	5.0	5.0	5.0	5.0
カルボキシビニルアクリルマー	2.0	2.0	2.0	2.0
流動パラフィン	2.0	2.0	2.0	2.0
濃グリセリン	89.7	88.0	90.9	89.0
フルビンナク	0.3	—	—	—
アスピリン	—	1.0	—	—
L-アスコルビン酸	—	—	0.1	—
リソ酸アスコルビン酸マグネシウム	—	—	—	2.0
クロタミン	1.0	—	—	—
N-メチル-2-ヒドロリトイン	—	2.0	—	—

【 0 0 2 3 】

【表 4】

組成物	実施例 13	実施例 14	実施例 15	実施例 16
ビ-ヒ'ニカルセトアミド・ アクリル酸ナトリウム共重合体	5.0	5.0	5.0	5.0
カルボ'キシビ'ニカルボ'リマー	2.0	2.0	2.0	2.0
流動パラフィン	2.0	2.0	2.0	2.0
濃グリセリン	89.2	89.7	88.2	90.4
ポリソルベート 80	0.3	0.3	—	—
1-メントール	0.5	—	—	—
d1-カンフル	0.5	—	—	—
チリチル酸メチル	0.5	—	—	—
ヒアルロンエキス	—	—	0.2	—
カンゾウエキス	—	—	1.6	—
ソウハタヒエキス	—	—	—	0.4
ケリチルレチノ酸	—	—	1.0	—
コメヌカエキス	—	—	—	0.2

【0024】

【表5】

組成物	実施例 17	実施例 18
ビ-ヒ'ニカルセトアミド・ アクリル酸ナトリウム共重合体	5.0	5.0
カルボ'キシビ'ニカルボ'リマー	2.0	2.0
流動パラフィン	2.0	2.0
濃グリセリン	89.0	89.7
ポリソルベート 80	—	0.3
d-α-トフェロール	—	1.0
オウバク末	2.0	—

【0025】次に、この粘着性組成物をポリエステルの不織布あるいはレーヨン製の不織布にエチレンビニルアセテートフィルムをラミネートした支持体に、0.05～0.1 g/cm²になるように塗布した。この塗膜側に、ポリプロピレン製フィルムのライナーで覆うあるいはポリエチレンテレフタレート製フィルムにシリコン処理したライナーを貼り合わせ、所望の大きさに切断し貼付剤を得た。

【0026】比較例 1

濃グリセリン 3.0 重量部にポリアクリル酸ナトリウム 5 重量部及びカルボキシビニルポリマーの 1.5 重量部を含む水溶液を加え、更にポリビニルアルコール 5 重量部含む水溶液を加える。これにケイ酸アルミニン酸マグネシウム 0.3 重量部を均一に混合した後、ゲル状物質を調製した。このゲル状物を実施例 1 と同様にして貼付剤を得た。

得た。

20 【0027】比較例 2

濃グリセリン 1.5 重量部にカルボキシビニルポリマーの 2 重量部を含む水溶液を加えて均一に混合する。その後、これに D-ソルビトール液 3.5 重量部、ポリビニルアルコール 2 重量部を加え良く練合し、更にケイ酸アルミニン酸マグネシウム 0.5 重量部を加え、更に均一に混合し、ゲル状物質を調製した。このゲル状物を実施例 1 と同様にして貼付剤を得た。

【0028】比較例 3

D-ソルビトール液 3.5 重量部にカルボキシビニルポリマーの 2 重量部を含む水溶液を加えて均一に混合する。その後、これにクロタミトンに溶解した 0.5 重量部のインドメタシンを加え、練合する。更にポリビニルアルコール 1 重量部にケイ酸アルミニン酸マグネシウム 0.3 重量部を加え均一に混合し、濃グリセリン 1.5 重量部を加えた後練合し、ゲル状物質を調製した。このゲル状物を実施例 1 と同様にして貼付剤を得た。

【0029】粘着力試験

粘着力試験に関しては、従来より用いられている、ボールタック法にて試験を行った。即ち、水平に対して 30° の角度を有する板に貼付剤の粘着面を上に向けて置く。上部 10cm、下部 15cm の部分を適当な紙で覆い、中央部に 5cm の粘着面を残す。これに直径 11.1～15.9mm の一連のスチールボールを斜面の上端より転がして、中央の粘着面で転落を止め得るボールの大きさ（ナンバー）を調べた。得られた結果を表 6 に示す。

スチールボールの種類： No. 9 (直径 15.9 mm, 重量 16.3 g)

No. 8 (" 14.3 mm, " 11.9 g)

No. 7 (" 12.7 mm, " 8.3 g)

No. 6 (" 11.1 mm, " 5.6 g)

【0030】

【表6】

実施例	調製後	10日後	
		40°	50°
1	No.8	No.9	No.9
2	No.8	No.8	No.9
5	No.7	No.8	No.9
7	No.7	No.9	No.9
8	No.8	No.9	No.9
9	No.8	No.9	No.9
10	No.8	No.9	No.9
13	No.8	No.9	No.9
16	No.8	No.9	No.9
比較例	1	No.9	No.8
	2	No.9	No.6

【0031】貼付剤の安定性

実施例及び比較例で得られた貼付剤を各々アルミ袋に入れヒートシールした後、40°及び50°にて10日間放置したものと検体とし、これを被験者の上腕内側に貼付し、1時間経過後の検体の粘着性、剥がれ、糊残りの程度を観察した。その結果を表7に示した。

【0032】

【表7】

実施例	40°			50°		
	粘着性	剥がれ	糊残り	粘着性	剥がれ	糊残り
1	良好	なし	なし	良好	なし	なし
2	良好	なし	なし	良好	なし	なし
5	良好	なし	なし	良好	なし	なし
7	良好	なし	なし	良好	なし	なし
8	良好	なし	なし	良好	なし	なし
9	良好	なし	なし	良好	なし	なし
10	良好	なし	なし	良好	なし	なし
13	良好	なし	なし	良好	なし	なし
16	良好	なし	なし	良好	なし	なし
比較例	良好	なし	なし	良好	なし	なし
	良好	あり	なし	良好	あり	なし

【0033】皮膚に対する粘着性

実施例1、5及び比較例1、2で得られた貼付剤の皮膚に対する粘着性試験を行った。即ち、成人子5名の上腕内側に直径約3cmに打ち抜いたこれらの試料を貼付し、1、3、8時間後の粘着性及び剥がれ等について観察を行った。その結果、実施例1、5においては貼付8時間後においても良好な粘着性が認められ、皮膚からの剥がれも見られず、また、皮膚面への糊残等も見られなかつた。一方、比較例1は従来の貼付剤であるため、製造直後では架橋が進まず、全て糊残りが見られ、10日後においても粘着性が悪く実用性に乏しい結果であった。また、比較例2においては、粘着性が悪く実用性に乏しい結果であった。

【0034】貼付剤の皮膚透過性

9~10週令の雄性ヘアレスラットの腹部皮膚を摘出し、これに実施例5及び比較例3の製剤を適当な大きさに裁断し重ねた後、縫型のフランツセル（有効拡散面

積：3.14cm²）に固定した。尚、セル内のレシーバー液としてはpH 7.3のリン酸緩衝液を用い、37°C条件下においてインドメタシンの皮膚透過試験を行った（インドメタシンの定量に際しては、た高速液体クロマトグラフを使用した）。図1に皮膚透過試験の結果を示したが、従来から用いられているバップ剤である比較例3に較べ、実施例5におけるインドメタシンの皮膚透過性は、同等かあるいは若干良好な透過性を示し、臨床にも極めて有効な製剤である事が示唆された。

【0035】

【発明の効果】本発明は従来のバップ剤等に必須であった架橋剤あるいは水を用いず成形することから、生体側から排出される水分を吸収し、経時に粘着力が増強するものである。更に、低極性から高極性に至る極めて広い範囲の薬物及び生薬類を配合でき、製剤からの皮膚透過性も良好であることが確認された。本貼付剤は、従来

品に見られた汗の貯留によるムレ、カブレ、カユミ等の皮膚刺激を防止することもできるため、安全性、有用性

が高く医薬品、医薬部外品、化粧品等に使用可能であり、産業上極めて有要なものである。